

Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures

Les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx, et les cancers du larynx ont représenté en 2000, en France, 19 600 nouveaux cas. Leur nombre diminue chez l'homme, mais il augmente progressivement chez la femme, reflétant les variations de la consommation d'alcool et de tabac qui multiplient chacun par 3 leur risque d'apparition (par 15 lorsqu'ils sont associés).

Sylvain Morinière *

Les carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont répartis sur le plan épidémiologique en quatre entités anatomiques : la cavité buccale et le pharynx ; le larynx ; les fosses nasales et les sinus de la face ; enfin, le rhinopharynx. Sur le plan histologique, il s'agit très majoritairement de carcinomes épidermoïdes, sauf pour le rhinopharynx où le carcinome indifférencié reste prédominant, et pour les sinus de la face avec l'adénocarcinome caractéristique des travailleurs du bois. L'épidémiologie étudie la fréquence des maladies dans les populations ainsi que les facteurs pouvant les prévenir ou favoriser leur apparition.

L'alcool et le tabac sont les deux facteurs principaux reconnus pour les carcinomes épidermoïdes des VADS.¹ La baisse de consommation d'alcool et de tabac, en France, et l'amélioration de l'efficacité des traitements ont permis une baisse importante du nombre et de la mortalité due à ces tumeurs au cours des dernières décennies.² Ces carcinomes des VADS restent cependant au 4^e rang des cancers

chez l'homme et au 5^e rang en termes de mortalité. C'est dire que le défi sur la prévention, sur le dépistage, et sur la prise en charge de ces tumeurs reste d'actualité.

LES CANCERS DES VADS EN FRANCE

En France, les deux principaux indicateurs sur le nombre de cancers sont la mortalité annuelle par cancer et l'incidence annuelle. Le premier est issu de l'analyse des certificats de décès qui, bien que de qualité variable, ont la caractéristique d'être exhaustifs et nationaux. Les données d'incidence sont obtenues par les registres du cancer, qui existent dans 11 départements et couvrent 14 % de la population de France métropolitaine. Le nombre total de cancers pour la France n'est donc pas connu, mais il est estimé à partir des données de ces registres. La dernière estimation, faite en 2000, est consultable sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS) [www.invs.sante.fr].

* Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale (service du Pr Beutner), hôpital Bretonneau, 37044 Tours Cedex 1. Courriel : moriniere@med.univ-tours.fr

Les cancers de la lèvre, de la bouche, du pharynx et du larynx représentent 19 600 nouveaux cas en 2000, et sont au 4^e rang pour l'incidence chez l'homme (16 855 cas par an) et au 5^e rang pour la mortalité (6 309 décès par an). Chez la femme, le nombre de nouveaux cas en 2000 est estimé à 2 830 avec 900 décès, situant ces cancers au 14^e rang des cancers de la femme. Les données de l'InVS séparent deux entités : d'une part les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx, et d'autre part les cancers du larynx. En effet, l'évolution du nombre de ces cancers (notamment chez la femme) est différente pour ces deux groupes (fig. 1).

Cancers du larynx

L'incidence du cancer du larynx a diminué chez l'homme au cours des deux dernières décennies. Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas par an est passé de 4 365 à 3 865, alors que chez la femme le nombre de cas a augmenté de 299 à 361. Dans le même temps, la mortalité a diminué régulièrement, de façon plus marquée chez l'homme que chez la femme. Entre 1980 et 2000, le nombre de décès est passé de 3 874 à 1 968 chez l'homme, et de 177 à 166 chez la femme. La répartition géographique montre les taux de mortalité les plus élevés dans la Somme et le Calvados. Les écarts d'incidence entre les départements sont importants, mais ils ne reflètent pas le gradient nord-sud que l'on retrouve notamment pour les cancers du pharynx.

Cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx

La diminution des risques associée au vieillissement de la population font que le nombre de nouveaux patients ayant un carcinome de la lèvre, de la bouche ou du pha-

ryn a augmenté de 8,5 % entre 1980 (14 179 nouveaux cas) et 2000 (15 388). Mais l'incidence observée chez l'homme entre les années 1980 et 2000 a très peu augmenté, le nombre de nouveaux cas étant passé de 12 795 à 12 990. Cette augmentation des cas incidents n'a pas d'équivalent en termes de mortalité, car cette dernière a diminué de 1 000 cas entre 1980 et 2000. En revanche, pour les femmes, le nombre de cas incidents est passé de 1 384 à 2 398, et il s'accompagne d'une augmentation de 27 % des décès sur cette période (1980-2000). Chez la femme, le risque relatif par cohorte de naissance augmente régulièrement, passant à + 65 % pour la cohorte 1953, par rapport à une femme née en 1928. La répartition géographique montre des taux d'incidence et de mortalité plus importants, lorsque l'on se situe dans les départements du nord par rapport à ceux du sud (gradient nord-sud également observé pour les cancers de l'œsophage).

Cancers des sinus et des fosses nasales

Les cancers des sinus de la face et des fosses nasales sont rares ; les principaux facteurs de risque connus sont professionnels : poussière de bois, nickel, industrie du cuir et formaldéhyde. En France, 250 cas ont été dénombrés en 1997, 45 % de ces tumeurs semblant attribuables à l'exposition aux poussières de bois. Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes de l'ethmoïde. En 1999, 67 déclarations de maladie professionnelle (tableau 47 du régime de la Sécurité sociale) ont été faites pour ces tumeurs nasosinusiennes (Rapport InVS maladies professionnelles).

Cancers du cavum

Les carcinomes du naso-pharynx sont une entité rare, avec une incidence inférieure à 1/100 000 habitants par an en Europe et aux États-Unis.³ Cette incidence est nettement plus élevée en Asie du Sud-Est (20/100 000) et autour du bassin méditerranéen (5 à 10/100 000). Dans ces régions prédominent les formes indifférenciées (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type* [UCNT]) liées au virus EBV (virus Epstein-Barr) avec deux pics d'incidence selon l'âge, 20 ans et 50 ans. En France, l'âge moyen de survenue est plus élevé, et c'est la forme histologique bien différenciée qui prédomine. Il représente seulement 2 % des cancers des VADS.¹

LES CANCERS DES VADS DANS LE MONDE ET EN EUROPE

La figure 2 représente les incidences en 2002 des cancers des VADS chez les hommes dans le monde pour les pays développés en 2002.⁴ La Hongrie a, depuis quelques années, détrôné la France du premier rang mondial avec une incidence de plus de 50/100 000/an chez l'homme. Les incidences sont plus élevées pour les pays latins que pour les pays anglo-saxons. Selon les localisations tumorales, les incidences varient aussi d'un pays à l'autre. Ainsi,

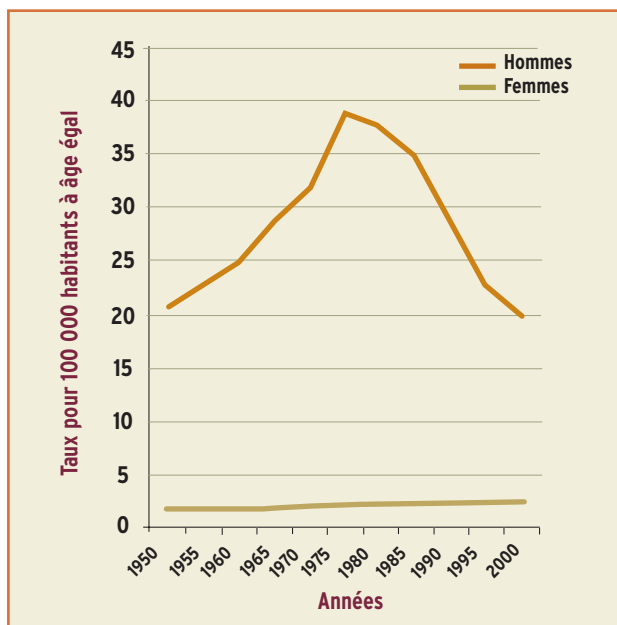


Figure 1 Évolution de la mortalité en France par cancer de la cavité buccale, du pharynx et du larynx selon le sexe.

ce sont l'Espagne et l'Italie qui ont les incidences de cancer du larynx les plus élevées (11,6/100 000/an). Pour la bouche et le pharynx, la France a le taux d'incidence le plus élevé (32/100 000/an) avec près du double de celui du pays suivant, la Suisse, avec une valeur de 17,2. Chez la femme, tant pour la mortalité que pour l'incidence, les taux sont beaucoup plus bas et ne permettent pas de mettre en évidence des différences entre les pays européens. Des taux élevés sont aussi observés en Inde et au Pakistan, les taux les plus bas sont observés en Afrique de l'Ouest.

FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DES VADS

Tabac et alcool

La consommation d'alcool et de tabac est depuis longtemps reconnue comme un facteur de risque majeur de cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx. Les références épidémiologiques sur le sujet sont accessibles sur le site de l'IARC (*International Agency on Research on Cancer* [www.iarc.fr]). Chaque facteur seul multiplie par 3 le risque de cancer dans ces localisations. L'association des deux facteurs multiplie ce risque par 15.⁵ Pour le tabac, le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées et la durée du tabagisme. L'analyse d'une population de médecins britanniques a montré que la mortalité par cancer des VADS était 7 fois plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, alors qu'elle n'est que 3 fois plus élevée pour les ex-fumeurs.⁶ Outre la consommation et l'ancienneté du tabagisme, d'autres facteurs entrent en jeu. L'inhalation de la fumée, la longueur du mégot (car c'est dans le mégot que s'accumulent le plus de toxiques), le filtre (qui semble diminuer le risque), et le type de tabac (le brun étant plus toxique que le blond).

Tous les types d'alcools augmentent le risque de cancer des VADS avec une corrélation linéaire entre ce risque, la durée et la dose consommée.⁷ Le risque carcinogène sem-

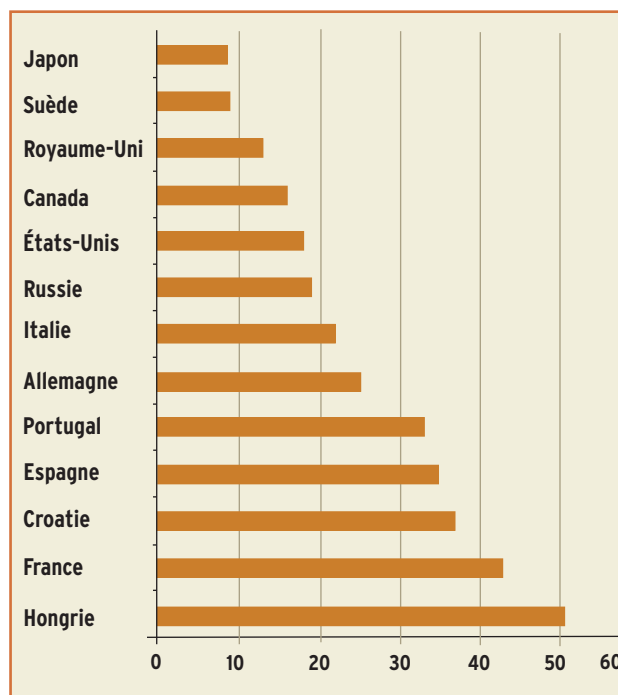


Figure 2 Cancers des voies aérodigestives supérieures chez les hommes : incidences standardisées pour 100 000 habitants dans quelques pays développés. D'après Globocan 2002⁴

ble plus élevé pour les zones anatomiques qui sont en rapport étroit avec l'alcool, comme la cavité buccale, la base de la langue et l'hypopharynx. Le risque relatif de cancer de l'oropharynx chez les buveurs excessifs est de 6 par rapport aux non-buveurs.² La conjonction des baisses de consommation d'alcool et de tabac en France explique la baisse d'incidence des cancers de VADS surtout chez les hommes. L'augmentation du tabagisme chez la femme entraîne une augmentation modérée, pour l'instant, des cancers des VADS, mais ce nombre devrait augmenter dans les années à venir.

Facteurs professionnels

Les expositions à l'amiante, aux fumées de diesel, à l'acide sulfurique, au nickel et au gaz moutarde sont souvent citées dans les facteurs de risques de cancer du larynx.⁸ L'implication de l'amiante dans les cancers glottiques est cependant controversée. Une étude sur des travailleurs chinois exposés à l'amiante a montré un risque relatif de cancer du larynx de 2 par rapport à la population contrôlée.⁹ Pour Parnes,¹⁰ l'amiante jouerait plutôt un rôle d'irritant laryngé. Les dérivés du nickel ont des propriétés cancérogènes reconnues avec un temps de latence d'environ 25 ans.² Une étude sur les travailleurs des mines de nickel en Nouvelle-Calédonie n'a pas montré de risque accru de cancer du larynx.⁸ En revanche, la pollution et notamment l'exposition aux résidus de fuel pendant plus de 40 ans entraînent

CE QUI EST NOUVEAU

- L'incidence du cancer du larynx a diminué chez l'homme au cours des deux dernières décennies. Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas est passé de 4 365 à 3 865, alors que chez la femme, le nombre de cas a augmenté de 299 à 361.
- Une étude menée aux États-Unis a montré un risque augmenté de cancer des VADS pour les consommateurs de marijuana (risque relatif = 2,6).
- Le rôle du papillomavirus humain (HPV) dans la genèse des cancers de l'oropharynx est maintenant bien établi. L'HPV est un facteur de risque de cancer indépendant de l'alcool et du tabac, qui agit en synergie avec la consommation d'alcool.

L'infection à HPV : un facteur de risque indépendant de l'alcool et du tabac

Le virus du papilloma humain (HPV) est impliqué dans des lésions bénignes de la cavité buccale, du pharynx et du larynx : les types 6 et 11 sont associés le plus fréquemment à ces lésions bénignes ; les types 16 et 18 sont retrouvés dans les lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau essentiellement de l'oropharynx. Les HPV sont des virus non enveloppés, résistants dans le milieu extérieur. Leur génome est une molécule d'ADN bicaténaire circulaire. La région précoce E de cet ADN code des protéines (E6 et E7) qui sont impliquées dans la transformation de la cellule hôte. La connaissance des mécanismes de l'oncogénèse liée aux HPV est essentiellement issue de l'étude du modèle du cancer du col utérin.¹ Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV à haut risque en sont les acteurs essentiels. In vitro, elles sont capables d'immortaliser des kératinocytes primaires humains. Le rôle des HPV dans le développement du carcinome du col utérin, considéré comme un cancer viro-induit, est maintenant bien établi. L'association des HPV avec certains cancers des VADS a été suspectée dès 1983, suite à la détection d'antigènes viraux dans les cellules de huit cancers oraux.² Les études qui ont suivi ont montré la présence d'ADN viral dans une proportion de cancers des VADS variant selon le type et la localisation du cancer.³

Une étude a montré que, dans une population de patients ayant un cancer des VADS, 50 % des non-fumeurs étaient porteurs du virus HPV, alors qu'il était présent pour seulement 8,5 % des fumeurs, la différence étant significative.⁴ Le HPV était plus fréquemment retrouvé dans les localisations tonsillaires (amygdales) dans cette étude (18,5 %), de même dans une seconde étude,⁵ l'association à une infection à HPV a été retrouvée dans 51 % des cas, ce qui en fait la localisation extragénitale la plus exposée. Pour Gillison et al.⁶ l'association alcool-tabac, qui est le principal facteur de risque de ces cancers, était moins fréquemment retrouvée chez les patients infectés par le HPV, la différence étant significative pour la consommation d'alcool. L'âge de survenue du cancer était aussi inférieur. De plus, leur pronostic paraît meilleur que celui des carcinomes tonsillaires non associés aux HPV, en termes de survie et de rechute. Pour Syrjanen⁵ le rôle de l'HPV dans la genèse des cancers de l'oropharynx est maintenant bien établi. Pour Smith et al.⁷ HPV est un facteur de risque de cancer des VADS indépendant de l'alcool et du tabac, et agit en synergie avec la consommation d'alcool. Les perspectives de recherche proposées pour les années à venir sont les suivantes : détecter les infections latentes à HPV pour les patients à risque de carcinome de

la région tonsillaire (fumeurs, alcoolodépendants) ; développer un traitement particulier des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à l'HPV ; rechercher une récurrence de l'infection à l'HPV chez les patients traités qui pourrait faire suspecter une récurrence tumorale.

1. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004;78:11451-60.
2. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12:418-24.
3. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:188-96.
4. Fouret P, Mongeaux G, Temam S, Lacoureye L, Lacau St Guily J. Human Papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:513-6.
5. Syrjanen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32:59-66.
6. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-20.
7. Smith EM, Summergill RKF, Hoffman HT, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:449-55.

un risque relatif de 2,5 d'avoir un cancer du larynx dans une étude menée à Heidelberg en Allemagne.¹¹

Facteurs nutritionnels

Les carences vitaminiques liées à la dénutrition peuvent faciliter l'apparition de cancers (déficit en vitamine C et en vitamine A). L'effet bénéfique de la prise de carotène, qui diminuerait le risque de survenue d'un 2^e cancer des VADS,¹² n'a pas été confirmé par une étude française.¹³

Consommation de marijuana

Une étude menée en 1999¹⁴ aux États-Unis a montré un risque augmenté de cancer des VADS pour les consommateurs de marijuana (risque relatif = 2,6). Non seulement cette substance est souvent mélangée au tabac pour être consommée, mais elle contient des substances

carcinogènes en quantité plus importante que le tabac : 50 % de plus de benzopyrène, et 3 fois plus de goudron. Une étude histologique de l'épithélium trachéo-bronchique a montré que la consommation de quelques cigarettes de marijuana avait les mêmes effets que la consommation d'un paquet de vingt cigarettes de tabac. Cependant, la relation entre la consommation de marijuana et l'apparition d'un cancer est difficile à établir, principalement du fait que sa consommation est illégale et souvent associée à celle du tabac et de l'alcool. La première vague de consommation de marijuana date des années 1960, c'est pourquoi des études épidémiologiques larges doivent être menées pour montrer chez les consommateurs de longue date que l'association entre consommation régulière de marijuana et augmentation du risque de cancer des VADS existe de manière significative.

CONCLUSION

La diminution de l'incidence des cancers des voies aérodigestives supérieures au cours de la dernière décennie, principalement chez l'homme, ne doit pas nous rassurer, car la France est le pays où l'incidence des cancers de la bouche et du pharynx est la plus élevée au monde, et de très loin. La prévention doit être poursuivie et intensifiée, notamment en continuant d'informer la population sur les risques de la consommation d'alcool et de tabac. Le dépistage est très peu développé dans notre pays. Une étude nationale menée par des services d'oto-rhino-laryngologie (ORL) en collaboration avec des services d'alcoologie vient de débiter, pour évaluer l'apport d'un dépistage systématique des cancers des VADS par un examen ORL des patients alcoolo-dépendants. L'information des patients alcoolo-tabagiques sur la nécessité d'avoir un examen ORL dès qu'une dysphonie ou une dysphagie persiste plus de 15 jours doit être largement diffusée, pour permettre de diagnostiquer les cancers des VADS à un stade plus précoce, améliorant ainsi le pronostic et la survie. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

POUR LA PRATIQUE

- ➔ Avec 19 600 nouveaux cas en 2000, les cancers de la lèvre, de la bouche, du pharynx et du larynx arrivent au 4^e rang pour l'incidence chez l'homme avec 16 855 cas par an, et au 5^e rang pour la mortalité, avec 6 309 décès par an.
- ➔ Pour les femmes, le nombre de cas incidents de cancer de la cavité buccale et du pharynx est passé de 1 384 à 2 398, et il s'accompagne d'une augmentation de 27 % des décès sur la période 1980-2000.
- ➔ Les cancers des sinus de la face et des fosses nasales sont des cancers rares (250 cas dénombrés en France en 1997), mais 45 % de ces tumeurs, essentiellement des adénocarcinomes de l'ethmoïde, semblaient attribuables à l'exposition aux poussières de bois.
- ➔ La consommation d'alcool et de tabac est le facteur de risque majeur de cancer des VADS. Chaque facteur seul multiplie par 3 le risque de cancer dans ces localisations. L'association de ces deux facteurs multiplie ce risque par 15.
- ➔ La conjonction des baisses de consommation d'alcool et de tabac en France explique la baisse d'incidence des cancers de VADS, surtout chez les hommes. L'augmentation du tabagisme chez la femme entraîne une augmentation de ces cancers, modérée pour l'instant (ce nombre devrait augmenter dans les années à venir).

SUMMARY Epidemiology of head and neck carcinomas

In 2000, 19 600 new cases of head and neck carcinomas, oral cavity, pharynx and larynx cancer occurred in the French population. In men, these tumours are predominant and represent the 4th cancer incidence rank with 16 855 new cases, and the 5th cancer mortality rank with 6 309 deaths. For women, in 2000, the incidence was 2 398 new cases with 900 deaths (14th rank among women cancer). The decrease of alcohol and tobacco consumption and the improvement of treatment efficacy explain the decreasing head and neck cancer incidence and mortality in the past decades in France.

Rev Prat 2006 ; 56 : 1637-41

RÉSUMÉ Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures

Les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx avec les cancers du larynx représentent 19 600 nouveaux cas en 2000, et arrivent au 4^e rang pour l'incidence chez l'homme avec 16 855 cas par an et au 5^e rang pour la mortalité, avec 6 309 décès par an. Chez la femme, le nombre de nouveaux cas en 2000 est estimé à 2 398 avec 900 décès, situant ces cancers au 14^e rang des cancers de la femme. La baisse de la consommation de l'alcool et du tabac dans la population française, et l'amélioration de l'efficacité des traitements ont permis une baisse importante du nombre de cas et de la mortalité due à ces tumeurs au cours des dernières décennies.

RÉFÉRENCES

1. Aupérin A, Hill C. Épidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures. *Cancer Radiother* 2005;9:1-7.
2. Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aérodigestives supérieures en France et données épidémiologiques. In : Marandas P, ed. *Cancers des voies aérodigestives supérieures en France et données épidémiologiques*. Données actuelles. Paris : Masson, 2005.
3. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, et al. Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:45-51.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. In : *Globocan 2002 : Cancer Incidence, mortality and prevalence Worldwide, Version 2.0*. IARC Cancer Base N° 5. Lyon : IARC Press, 2004.
5. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24:9-17.
6. Doll R, Peto R, Boreman J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 year's observation on males british doctors. *BMJ* 2004;238:1519-33.
7. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and Cancer. *Lancet Oncol* 2006;7: 149-56.
8. Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;5:293-305.
9. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1992;136:178-91.
10. Parnes SM. Asbestos and cancer of the larynx: is there a relationship? *Laryngoscope* 1990;100:254-61.
11. Dietz A, Senneweld E, Maier H. Indoor air pollution by emission of fossil fuel single stove: possibly a hitherto underrated risk factor in the development of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:308-15.
12. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinomas of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
13. Bolla M, Laplanche A, Lefur R, et al. Prevention of second primary tumors with a second generation retinoid in squamous cell carcinomas of oral cavity and oropharynx. *Eur J Cancer* 1996;32A:375-6.
14. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999;8:1071-8.